



Revisión

Lipoproteína (a) y oligonucleótidos antisentido

Jeiver Aldubar Contreras–Romero ¹, Kevin Guillermo Castro–Gomez ¹,
Maria Paula Morales–Ortigoza ¹ y Harold Felipe Saavedra–López ²

¹Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Contreras–Romero JA, Castro–Gomez KG, Morales–Ortigoza MP, Saavedra–Lopez HF. Lipoproteína (a) y oligonucleótidos antisentido. Rev Colomb Endocrinol Diabet Meta. 2023;10(3):e808. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.808>

Recibido: 06/Abril/2023

Aceptado: 30/Junio/2023

Publicado: 22/Septiembre/2023

Resumen

Contexto: La Lipoproteína(a) (Lp(a)) fue descrita por primera vez por el genetista Kare Berg en 1963, aislada como un nuevo antígeno (en suero humano), asociada al colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Posteriormente se reportó que sus niveles son determinados genéticamente y genera mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis. En los últimos 20 años se ha incrementado la evidencia acerca de la estructura, genética y papel metabólico de la Lp(a), además de las posibles terapias para disminuir su aterogenicidad.

Objetivo: aportar información sobre el papel de la Lp(a) en la enfermedad aterosclerótica y evaluar la nueva evidencia acerca de las terapias actuales, principalmente el papel de los oligonucleótidos antisentido.

Metodología: revisión de la literatura en la base de datos PubMed, Google académico y literatura gris utilizando los términos MeSH: "lipoprotein(a)", "atherosclerosis", "physiopathology", "therapeutics", "drug therapy", "oligonucleotides, antisense" y por revisión del listado de referencias bibliográficas (en "bola de nieve") de los estudios seleccionados.


Resultados: existe gran variedad de evidencia bibliográfica acerca de la Lp(a), su importancia en el desarrollo de enfermedad arteriosclerótica, y las múltiples opciones farmacológicas tanto aprobadas como en desarrollo usando esta molécula como diana terapéutica.

Conclusiones: el entendimiento de la Lp(a) trae nuevas respuestas acerca de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica; actualmente se encuentra en desarrollo farmacológico los oligonucleótidos antisentido, propuestos como una terapia prometedora para la modificación de sus niveles, sin embargo, es necesario esperar los desenlaces de la fase III de los ensayos para confirmar resultados preliminares.

Palabras clave: lipoproteína(a), genética, aterosclerosis, fisiopatología, tratamiento, oligonucleótidos antisentido.

Destacados

- Existe una gran asociación entre niveles de lipoproteína (a) y mayor riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica.
- Los niveles de lipoproteína (a) están determinados genéticamente y son inmodificables según estilos de vida.
- Existen varias opciones prometedoras de fármacos que pueden disminuir los niveles de la lipoproteína (a).

 **Correspondencia:** Jeiver Aldubar Contreras, calle 44 # 59–75, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo–e: jecontreras@unal.edu.co

Lipoprotein (a) and antisense oligonucleotides

Abstract

Background: Lipoprotein(a) (Lp(a)) was first described by geneticist Kare Berg in 1963, isolated as a new antigen (in human serum), associated with low-density lipoprotein cholesterol. Subsequently, it was reported that its levels are determined genetically and prompted a greater risk of developing atherosclerosis. For the last 20 years, evidence about the structure, genetics, and metabolic roles of Lp(a) has increased, as well as possible therapies to reduce its atherogenicity.

Objective: Provide information about the role of Lp(a) in atherosclerotic disease and evaluate new evidence about current therapies, mainly the role of antisense oligonucleotides.

Methodology: Literature review in the PubMed database, Google Scholar, and gray literature using the MeSH terms: "lipoprotein(a)," "atherosclerosis," "physiopathology," "therapeutics," "drug therapy," "oligonucleotides," "antisense," and by review of bibliographical references list (in "snowball") of the selected studies.

Results: There is a wide variety of bibliographic evidence about Lp(a), its importance in the development of arteriosclerotic disease, and multiple pharmacological options; both approved and under development, using this molecule as a therapeutic target.

Conclusions: Comprehending Lp(a) mechanisms provides new explanations about the atherosclerotic cardiovascular disease; antisense oligonucleotides are currently in pharmacological development, expected to be a promising therapy to modify its concentration. However, it is necessary to await the outcomes of phase III in trials to confirm preliminary results.

Keywords: Lipoprotein(A), Genetics, Atherosclerosis, Physiopathology, Therapeutics, Oligonucleotides antisense.

Highlights

- There is a strong association between lipoprotein (a) levels and an increased risk of developing atherosclerotic disease.
- Lipoprotein (a) levels are genetically determined and cannot be modified by lifestyle.
- There are several promising drug options that can lower lipoprotein (a) levels.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) ocasionan la muerte de 17,9 millones de personas al año aproximadamente (1), siendo la aterosclerosis la patología subyacente más frecuente, teniendo un papel muy importante en la generación de síndromes coronarios agudos (SCA), enfermedad cerebrovascular (eventos cerebrovasculares isquémicos y accidentes isquémicos cerebrales transitorios), formación de aneurismas y arteriopatía periférica (claudicación intermitente, ulceración y gangrena) (2,3).

Si bien es cierto que la prevalencia, ampliamente estudiada, de factores de riesgo clásicos como la hipertensión arterial, el tabaquismo, y el síndrome metabólico (adiposidad visceral, resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia y diabetes mellitus) influyen directamente en el riesgo aterogénico y cardiovascular (4), cada día se encuentran nuevos

factores como la contaminación atmosférica y el ruido para la instauración del ateroma (5). En los últimos 20 años se ha incrementado la evidencia acerca del papel de la Lp(a) en el desarrollo de eventos arterioescleróticos, a pesar de la normalización del colesterol LDL (6).

Estudios recientes han descrito la relación entre los niveles elevados de Lp(a) en pacientes con enfermedad aterosclerótica en vasos coronarios y una progresión más rápida de la placa coronaria de baja atenuación (núcleo necrótico) en un periodo de 12 meses de seguimiento, que ratifica que niveles elevados de la molécula determinan mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio (7). Es difícil establecer puntos de corte para determinar una Lp(a) aumentada y/o su comportamiento por la heterogeneidad de las características clínicas de las cohortes analizadas en los estudios, sin embargo, sí se ha evidenciado que las terapias clásicas para disminución de apoB100 y colesterol

LDL no han sido efectivas en la reducción del riesgo ateroesclerótico que se asocia a niveles de Lp(a) séricos elevados (8).

Esta revisión busca analizar la implicación de los determinantes genéticos de Lp(a) para el riesgo de aterosclerosis, así como su fisiopatología, y el posible impacto de las intervenciones relacionadas al control de los niveles de esta lipoproteína y la disminución del riesgo aterotrombótico y cardiovascular, con un enfoque en los oligonucleótidos antisentido.

Generalidades de la lipoproteína (a) (Lp(a))

Estructura

La Lp(a) es una lipoproteína de baja densidad que contiene triglicéridos y ésteres de colesterol rodeados por una membrana externa de fosfolípidos y colesterol libre. Su estructura es similar al colesterol LDL (cLDL), habiendo una única partícula de apoB100 por cada Lp(a); la diferencia con LDL es la presencia de una apolipoproteína (a) (apo(a)) que se une de manera covalente por un enlace disulfuro simple a la apoB (9,10). Se cree que la apo (a) evolucionó a partir del gen del plasminógeno, el cual se compone de cinco kringles (KI, KII, KIII, KIV y KV) y un dominio de proteasa, indispensables para conferir estabilidad estructural. La apo(a) sólo contiene una copia de KV, un dominio de proteasa inactivo y KIV en secuencias que se agrupan en 10 tipos (KIV 1 a KIV 10) las cuales están presentes en una copia (excepto el 2 presente en múltiples copias), según el número de repeticiones de los subtipos de KIV se presentaran varias isoformas (Más de 40) y tamaños diferentes de la Lp(a), con masa molecular muy variable (300–800 kDa) (8,9,11,12). Dentro de las hipótesis del rol de la Lp(a) están la provisión de colesterol para la proliferación celular durante la reparación y la reducción del riesgo de aumento del sangrado, especialmente durante el parto, mediante la inhibición de la fibrinólisis (9, 11,13).

Genética

El 90–70% de niveles plasmáticos de Lp(a) están fuertemente determinados genéticamente

por la expresión codominante de 2 alelos lpa (8), esto significa que varios factores que se asocian con aumento de la concentración de otras lipoproteínas como: la edad, sexo, estado de ayuno, inflamación o los factores del estilo de vida (dieta o actividad física), sin embargo, no van a influenciar de manera significativa las concentraciones de Lp(a) (14). El gen lpa se expresa en gran proporción en el hígado, entonces cada alelo va a aportar ciertos niveles de Lp(a), pero el total será la suma de estos dos niveles. Generalmente los individuos tienen 2 isoformas Lp(a) circulantes detectables, cada una de las cuales surge de una apo(a) de diferente tamaño; la isoforma más pequeña suele estar presente en niveles más altos en el plasma (8). Hay distintas variaciones de la concentración plasmática (Niveles mayores o menores) que va a ser determinada por la expresión de los alelos lpa, las cuales incluyen mutaciones en el sitio de empalme, mutaciones sin sentido, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) u otros factores no genéticos que influyen en los niveles de Lp(a) (8,11,12).

Cuantificación

En la actualidad no hay un método estandarizado que se utilice para medir los niveles de Lp(a) en suero o plasma pues es una molécula muy heterogénea debido a sus diferentes tamaños e isoformas según la población, de hecho, su distribución está muy sesgada y difiere considerablemente entre los diferentes grupos étnicos (15). En el estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), se encontró que los participantes de raza negra presentaron un nivel medio de Lp(a) de 35,2 mg/dl, el cual fue superior al de los participantes de raza blanca, hispanos o chinos (mediana de 13,2 mg/dl) (16), sin embargo, a pesar de estas diferencias el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés) derivado de la Lp(a) es muy similar en las distintas etnias (17). Sumado a lo anterior, se han encontrado niveles más altos de Lp(a) en mujeres, y este aumenta considerablemente después de los 50 años, mientras que en hombres el aumento es constante (18–20).

Las pruebas más comúnmente utilizadas, se realizan a partir de inmunoensayos (8), se pueden dividir en ensayos “masa dependiente”

los cuales calculan todo el contenido molecular (proteínas, lípidos, carbohidratos, etc.) de Lp(a) y se expresan en la unidad de miligramos por decilitro (mg/dL), o "masa independiente". Estos se dirigen a kringles no repetitivos de Lp(a) para medir el número real de partículas y se informan en nanomoles por litro (nmol/L) (21). Debido a las propiedades estructurales de la lipoproteína(a), la estandarización de la cuantificación bioquímica para la práctica clínica sigue siendo un reto, es decir, ninguno de los ensayos comerciales disponibles para la cuantificación de la lipoproteína(a) es 100% insensible a las isoformas. De igual manera, hay muchos debates al respecto, ya que, al no haber un método estandarizado genera confusión

a la hora de interpretar los niveles de Lp (a). La recomendación actual es que el ensayo con el que se midan los niveles debe ser trazable al calibrador aceptado internacionalmente (Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional de Química Clínica) (8,9). La cuantificación de la Lp(a) es valiosa para hacer clasificación de pacientes con riesgo de ASCVD, según los algoritmos de riesgo establecidos. En la tabla 1 se puede observar la recomendación propuesta por consenso HEART UK para estimar el riesgo cardiovascular conferido por la lipoproteína (a) (22), y en la tabla 2 se agrupan las recomendaciones de las distintas sociedades sobre cuándo medir la Lp (a) y los valores de riesgo.

Tabla 1. Clasificación de riesgo cardiovascular según Lp(a)

Riesgo cardiovascular	Lp(a) nmol/L	Lp(a) mg/dL	Percentil de la población general
Menor	32–90	18–40	67–80
Moderado	90–200	40–90	80–95
Alto	200–400	90–180	95–99.8
Muy alto	>400	>180	>99.8

Fuente: tomada y adaptada de (22).

Tabla 2. ¿Cuándo medir Lp(a)?

Organización	Recomendación para la medición	Niveles plasmáticos para ser factor de riesgo
	<p>No se recomienda el cribado universal</p> <p>Considerar en adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Con riesgo establecido o muy alto de ASCVD ▪ Para estratificar el riesgo de ASCVD en adultos con: antecedentes personales de enfermedad prematura, antecedentes familiares de ASCVD prematura o Lp(a) elevada, EAC prematura o rápidamente progresiva, DM, HF y enfermedad renal crónica. 	

<p>2022</p> <p>Recomendaciones clínicas Sociedad Australiana de Aterosclerosis (23)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducción de cLDL subóptima a pesar del buen cumplimiento del tratamiento. ▪ Eventos de ASCVD recurrentes o rápidamente progresivos a pesar de las concentraciones plasmáticas de cLDL tratadas de forma óptima. <p>Niños y adolescentes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HF, ictus isquémico de causa desconocida, un accidente cerebrovascular de primer grado o una enfermedad degenerativa isquémica de causa desconocida, pariente de primer grado con Lp(a) elevada, antecedentes familiares de ASCVD prematura o como parte de una prueba en cascada de Lp(a) elevada en familia. 	<p>>100 nmol/L o > 40 mg/dL</p>
<p>2022</p> <p>Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (24)</p>	<p>Debe medirse al menos una vez en adultos para identificar a aquellos con alto riesgo cardiovascular. Detección en jóvenes con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico o antecedentes familiares de ASCVD prematura o Lp(a) alta, sin otros factores de riesgo identificables.</p> <p>Prueba en cascada en entornos de HF, antecedentes familiares de Lp(a) (muy) alta y antecedentes personales o familiares de ASCVD.</p>	<p>>50 mg/dL o >125 nmol/L</p> <p>Si 30–50 mg/dL o 75–125 nmol/L, es relevante si presencia de otros factores de riesgo</p> <p><30 mg/dL o <75 nmol/L descartan el riesgo</p>
<p>2021</p> <p>Directrices canadienses para el manejo de dislipidemia (25)</p>	<p>Medición al menos una vez en la vida de cada persona adulta</p>	<p>>100 nmol/L o 50 mg/dL</p>
<p>2020</p> <p>Sociedad de Endocrinología Directrices para el control de lípidos (26)</p>	<p>Antecedentes familiares de ASCVD prematura o Lp(a) elevada</p> <p>Antecedentes personales de ASCVD</p>	<p>> 125 nmol/L o 50 mg/dL</p>
<p>2019–2022</p> <p>Declaración científica de la Asociación Nacional de Lípidos Uso de Lp (a) en la clínica (15)</p>	<p>Adultos (>20 años)</p> <p>Evaluación de riesgo en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Individuos con antecedentes familiares de parientes de primer grado con enfermedad prematura (Hombres <55 años; Mujeres <65 años). 2) Individuos con ASCVD prematura con ausencia de factores de riesgo. 3) Individuos con hipercolesterolemia severa primaria (cLDL \geq190 mg/dL) o sospecha de Hipercolesterolemia Familiar. 4) Individuos de muy alto riesgo de ASCVD para definir beneficio de la terapia con inhibidores de PCSK9. 	

<p>2019-2022</p> <p>Declaración científica de la Asociación Nacional de Lípidos</p> <p>Uso de Lp (a) en la clínica (15)</p>	<p>Estratificación del riesgo en prevención primaria si riesgo intermedio a 10 años</p> <p>Reducción de cLDL menor a la anticipada, a pesar de la buena adherencia a la terapia</p> <p>Antecedentes familiares de Lp(a) elevada</p> <p>EAC</p> <p>ASCVD recurrente o progresiva, a pesar de terapia óptima.</p> <p>Jóvenes (<20 años)</p> <p>HF clínicamente sospechada o genéticamente confirmada</p> <p>Antecedentes familiares de parientes de primer grado con ASCVD prematura (<55 años en hombres, <65 años en mujeres)</p> <p>Una causa desconocida de accidente cerebrovascular isquémico</p> <p>Padre o hermano con Lp(a) elevada</p>	<p>≥ 100 nmol/L o 50 mg/dL</p>
<p>2019</p> <p>Guía manejo dislipidemias</p> <p>Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (27)</p>	<p>Medir al menos una vez en la vida de cada persona adulta</p>	<p>>430 nmol/L o >180 mg/dL</p>
<p>2019</p> <p>Consenso HEART de Reino Unido sobre la lipoproteína(a) (22)</p>	<p>Antecedentes personales o familiares de ASCVD prematura</p> <p>Parientes de primer grado con niveles séricos de Lp(a) >200 nmol/L</p> <p>HF u otras dislipidemias genéticas</p> <p>EAF</p> <p>Riesgo de ASCVD a 10 años ligeramente aumentado (pero <15%)</p>	<p>>90 nmol/L</p>
<p>2018</p> <p>Directriz sobre el manejo de colesterol en sangre</p> <p>Colegio Estadounidense de Cardiología/ Asociación Estadounidense del Corazón (28)</p>	<p>ASCVD no explicada por los principales factores de riesgo</p> <p>Antecedentes familiares de enfermedad prematura</p>	<p>≥ 125 nmol/L o 50 mg/dL</p>

Abreviaturas; HF: Hipercolesterolemia familiar, ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica, DM: Diabetes Mellitus, EAC: estenosis aórtica calcificada

Fuente: elaboración propia.

Enfermedad aterosclerótica

La aterosclerosis es una ECV crónica, que se genera por el depósito de lípidos, proliferación de matriz fibrosa y células musculares lisas en la capa íntima subendotelial o más interna de las arterias grandes y medianas, que conlleva a la formación de la placa aterosclerótica de manera progresiva, al acumular mayor cantidad de material fibroso y mineral de calcio (29-31).

La fase de iniciación de la aterogénesis se da con el depósito y retención de lipoproteínas que contienen ApoB en la íntima, donde sufren modificaciones oxidativas que forman especies reactivas de oxígeno, que genera un estado proinflamatorio e inmunogénico, estimulando tanto la inmunidad innata como adaptativa (32,33). Por quimiotaxis atrae a monocitos a la pared arterial, madurando a macrófagos y células dendríticas en la íntima, que se unen a través de receptores scavenger, convirtiéndose en células espumosas al digerir los LDL por micropinocitosis o fagocitosis, marcando como sello distintivo a la lesión temprana de la aterosclerosis (29,34). Actualmente, se debate si realmente ocurre un proceso oxidativo debido a que múltiples intervenciones con antioxidantes no han dado resultados para disminuir los eventos ateroscleróticos. Así mismo, se ha reportado que el LDL actúa como un neoepítipo activando la respuesta adaptativa en modelos experimentales por transcitosis dependiente de caveolina-1, quinasa 1 similar a la activina (ALK1) y receptor scavenger de clase B tipo 1 (SR-B1) a través del endotelio (5).

Los factores de riesgo activan vías proinflamatorias, con la subsecuente liberación de citoquinas que activan células a nivel de la íntima; por otro lado, interfieren en la producción de vasodilatadores endógenos, como el óxido nítrico, generando alteración en la superficie de las células endoteliales, facilitando el sitio de iniciación del ateroma, y estimulan moléculas quimioatrayentes y de adhesión para linfocitos, como la proteína quimioatrayente de monocitos-1, IL-8, ICAM-1, VCAM-1, E-selectina, y P-selectina, además, las semaforinas actúan como factores de retención, incidiendo en que el daño sea más prolongado (2,31,35). Los trastornos del sueño, la lesión

remota, infección, o cualquier situación que induzca estrés metabólico, actúa estimulando la hematopoyesis en la médula ósea, con lo que los leucocitos producidos, puedan instaurarse en la placa (5).

Con la presentación de un flujo turbulento, se alteran mecanismos antitrombóticos, como la acción de la trombosmodulina, proteoglicanos de heparán sulfato, óxido nítrico y prostaciclina, el activador del plasminógeno de tipo prostaciclina urocinasa y activador del plasminógeno de tipo tisular, que favorecen la presentación de la placa aterosclerótica, ya que el flujo laminar actúa como fenómeno protector (2). Posteriormente a la instauración, se acumulan lípidos y células espumosas, junto con metaplasia de células musculares lisas (CML), que se parecen a las últimas, y contribuyen a la producción de macromoléculas de matriz extracelular, atrapando y acumulando más lipoproteínas, resultando en engrosamiento del espesor de la placa (36).

Dentro de la inmunidad adaptativa, los linfocitos T helper 1 (Th1) liberan interferón- γ , interleucina-2 (IL), IL-3, factor de necrosis tumoral y linfoxina que son pro-ateroscleróticos, además, se producen anticuerpos IgG contra LDL, el LDL oxidado y ApoB. De otro modo, los Th2 que producen IL-10, y los T reguladores, factor de crecimiento β , controlan la inflamación y proliferación de las CML y la síntesis de matriz. Tanto los macrófagos como las CML pueden sufrir apoptosis, que conlleva a formar un núcleo rico en lípidos y necrótico del ateroma avanzado, que es contribuido por esferocitosis alterada (29,30,34). Se ha publicado evidencia que la proteína C reactiva no se encuentra en el vaso sano, y sí en etapas tempranas de aterosclerosis gracias a que tiene la capacidad de unirse al LDL, y su acumulación aumenta conforme la progresión de la enfermedad, siendo un predictor de ECV (37,38).

En estados avanzados, se instaura un proceso de calcificación dado por alteración en el proceso de depósito-eliminación, y degradación de fibras de colágeno por metaloproteinasas secretadas por macrófagos y otras citoquinas inflamatorias, lo cual genera inestabilidad mecánica de la placa, que puede resultar en su ruptura y ocasionar trombosis. También, por defectos en la matriz

extracelular, donde se configura una cubierta fibrosa, punto en el que se puede fisurar la estructura, que, al exponerse a la sangre activa procoagulantes como el factor tisular, e inhibidores endógenos de la fibrinólisis como el inhibidor del activador del plasminógeno 1, dando como resultado el desencadenamiento de trombosis aguda, resultando en isquemia (2,31). Otro mecanismo descrito, refiere como por la síntesis de factores de crecimiento durante la trombosis, por procesos fibróticos aumenta el volumen de la placa, resultando en la limitación del flujo por estenosis y oclusión de la luz del vaso; todos estos procesos no ocurren de manera continua, sino de manera dinámica, donde sufren períodos de rápido crecimiento entre periodos de relativa inactividad (5).

Es necesario resaltar el papel de la epigenética como mecanismo iniciador y de progresión de la enfermedad aterosclerótica a través de la metilación/desmetilación del ADN de histonas, la acetilación/desacetilación de las histonas, y ARN no codificantes (39). Están descritos algunos polimorfismos de nucleótido único en o cerca de los genes que modulan los niveles de colesterol LDL, como en el receptor-LDL (LDLR), ApoB y la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (29).

Papel de la Lp(a) en la enfermedad aterosclerótica

La asociación entre los niveles altos de Lp(a) y la aterosclerosis está determinada por inflamación vascular, aterogénesis, calcificación, trombosis y desestabilización de la placa, se ha evidenciado en estudios de diferentes tipos, donde se describe que el tamaño de la lipoproteína es un factor individual y difícilmente modificable que puede ser estudiado con relación a la ECV (10,40). La presencia de una isoforma que genere una biomolécula de mayor tamaño exagera las características de la Lp(a), promoviendo factores determinantes sobre su rol en la ASCVD. Estos pueden incluir la acumulación de lipoproteínas de baja densidad, su homología estructural al plasminógeno, el favorecimiento de procesos quimiotácticos pro aterogénicos, y principalmente, la activación de una respuesta proinflamatoria en la pared arterial controlada por el estímulo de fosfolípidos oxidados OxPL unidos a los residuos de lisina de fragmentos KV de la apo(a) (7,41). Inductores de la formación de células espumosas, inestabilidad endotelial y una cascada de procesos inflamatorios que derivan en la ruptura de la placa, efectos aterotrombóticos y contribuyen al desarrollo de la ECV (42) (Ver Figura 1).

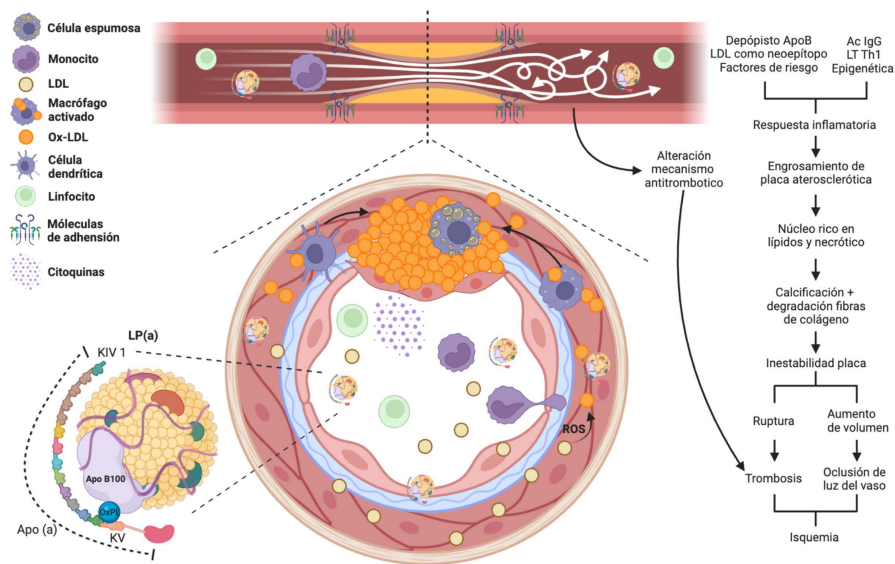


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la aterogénesis y papel de la Lp(a)

Fuente: elaboración propia.

Lp(a) y matriz extracelular

La afinidad de la Lp(a) a la pared de los vasos arteriales depende de sus características macromoleculares estructurales, la permeabilidad del endotelio y la presión sanguínea (42,43). La Lp(a) logra acumularse extracelularmente uniéndose a la MEC a través de distintos tipos de uniones: enlaces electrostáticos generados entre la cadena de glicosaminoglicano de la decorina y la apoB100, así como también por enlaces hidrofóbicos entre la apo(a) y el núcleo proteico del proteoglicano (44). Se ha descrito en estudios con bovinos que la adhesión de Lp(a) a células de músculo liso aórtico se ve afectada por la liberación de esfingomielinasa por parte de los macrófagos y por el papel de la lipoproteinlipasa en esta unión, mejorando sinérgicamente la adhesión de la lipoproteína a la matriz extracelular del vaso (45).

Relaciones de Lp(a) con otras moléculas

La Lp(a) es una molécula versátil, su semejanza a la LDL, así como sus características de secuencia que lo asimilan a la serina proteasa activadora de plasminógeno en el tejido (tPA), compartiendo similitud de secuencia en algunos de sus aminoácidos; lo cual conlleva a una competencia por sitio de unión y una reducción de la fibrinólisis, favoreciendo los efectos aterotrombóticos de la molécula (46). Otra relación es con los macrófagos, que al absorber la molécula de Lp(a), y tras su unión con fibronectina y heparina, forman células espumosas (47).

Lp(a) y moléculas quimiotácticas

Se ha descrito la relación de la Lp(a) y el reclutamiento de células inflamatorias por la vía de transcripción NF- κ B, por la liberación de sustancias quimiotácticas para la estimulación de moléculas de adhesión celular, como ICAM-1, VCAM-1, P-selectina y E-selectina, así como su interacción con los monocitos facilitado por integrinas como el Mac1 en células endoteliales (48). La Lp(a) induce en el endotelio vascular una respuesta inflamatoria pronunciada por la producción de proteína quimiotáctica de monocitos MCP, reclutándolos e induciendo un efecto quimiotáctico favorecedor de la cascada aterogénica (49). También, se promueve la

infiltración de granulocitos al tejido por la relación entre la apo(a) y la Lp(a) que induce la liberación de sustancias quimiotácticas como la IL-8, IL-6 y TNF- α por los macrófagos; así mismo, IL-1 β , que favorecen el proceso inflamatorio en el vaso (24, 48).

A parte de los principales mecanismos descritos en los que la Lp(a) se involucra con la aterosclerosis, existen hipótesis sobre otros posibles efectos en esta enfermedad como: proliferación de músculo liso, remodelación vascular, disfunción endotelial, activación plaquetaria, interacción con el factor tisular y finalmente hiperplasia neointimal (42, 48).

Terapias enfocadas en la Lp(a)

Aunque el uso de estatinas es la primera línea como prevención y tratamiento para la ASCVD, dos meta-análisis reportaron que no encontraron una reducción de los niveles de Lp(a) estadísticamente significativa con su uso. Boer *et al.* encontraron una diferencia media en el cambio absoluto de 1.1 mg/dL (IC 95 %: 0.5–1.6), y de 0.1% (IC 95 %: –3.6 % a 4.0 %) en el cambio porcentual con certeza moderada de la evidencia, al comparar el grupo manejado con estatinas vs placebo (50); por otro lado, Willeit *et al.*, reportaron una variación porcentual conjunta de –0.4% (IC 95 %: –7 a 7) en el análisis de 7 estudios (51). En una revisión sistemática, al usar el cociente de medias geométricas, donde un valor >1 indica aumento de los niveles basales plasmáticos de Lp(a), encontraron un incremento de 1.11 (IC 95 %: 1.07–1.14) entre el grupo al que se le administró estatinas contra placebo (52).

Ezetimiba

Inhibe el transportador de esteroles Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de captar colesterol y fitoesteroles a nivel intestinal, un meta-análisis de 7 ensayos controlados aleatorios (ECA) con 2337 pacientes con hipercolesterolemia primaria con una dosis de 10 mg. Los resultados demostraron una reducción en las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en un 7.06% (IC 95 %: 2.18–11.95) contra placebo, pero esta reducción no es clínicamente significativa en desenlaces cardiovasculares (53). Otro metaanálisis de 10 ECAs, reportaron que

en diferencias medias ponderadas la terapia con ezetimiba no tiene efecto para reducir los niveles de Lp(a) (-2.59 %, IC 95 %: -8.26, 3.08). En el análisis por subgrupos, los resultados tampoco fueron estadísticamente significativos al comparar la monoterapia con el placebo (-4.64 %, IC 95 %: -11.53, 2.25), ni en terapia combinada con estatinas contra estatinas solas (-1.04 %, IC 95 %: -6.34, 4.26) (54).

Inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9i)

Aumentan la actividad del LDLR, que capta y elimina Lp(a), y disminuye la síntesis y disponibilidad de ApoB (42). En el metaanálisis de Farmakis *et al.*, incluyeron 41 ECAs fase 2 y 3, se atribuyó al uso de PCSK9i una reducción de los valores de Lp(a) en un 26.7% (IC 95 %: 23.9–29.5 %) y del cLDL en un 54 % (IC 95%: 50.6–57.6%), logrando bajar la incidencia de eventos cardiovasculares (55). Un metaanálisis analizó la eficacia terapéutica del alirocumab y evolocumab en la hipercolesterolemia familiar. El efecto global de estos anticuerpos monoclonales fue de 17.65% (IC 95%: 10.55–24.75 %), para el evolocumab de 22.56% (IC 95 %: 14.78–30.33 %), y para el alirocumab de 12.89 % (IC 95 %: 5.61–20.17 %) para el descenso de Lp(a) (56). En el ensayo FOURIER (n= 25096 pacientes con ASCVD establecida) la terapia con evolocumab logró disminuir en un 26.9 % (6.2 %–46.7 %) las concentraciones de Lp(a) en 48 semanas, junto con un 23% el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio o revascularización urgente (HR: 0.77; IC 95 %: 0.67–0.88) (57). Otro ECA con 27564 pacientes con ASCVD y niveles de cLDL \geq 70 mg/dL, de igual manera reportó que con el uso de evolocumab por 48 semanas. Los resultados demostraron que los niveles de Lp(a) se redujeron en 26.9 % contra el grupo placebo, y los niveles de LDL a 30 mg/dL, al igual que el riesgo de eventos cardiovasculares (58). Con respecto al alirocumab, en el ensayo ODYSSEY de 18924 pacientes en tratamiento con estatinas de alta intensidad por un SCA, generó una reducción media de 23 % de Lp(a), disminuyendo muerte por cardiopatía coronaria, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular isquémico u hospitalización por angina inestable (59).

Ácido nicotínico

Conocido por disminuir los niveles de HDL-C y reducir los triglicéridos y LDL, al inhibir parcialmente la lipólisis del tejido adiposo (60), aunque en un metaanálisis de 14 RCT, se evidenció como los niveles de Lp(a) bajaron en un 23 % (61). Actualmente la sociedad Europea de aterosclerosis no recomienda su uso debido a que se evidenció un incremento en la tasa de eventos cerebrovasculares isquémicos en el ensayo AIM-HIGH, y la tendencia al aumento de eventos cerebrovasculares hemorrágicos en el ensayo HPS2-THRIVE, al igual que un riesgo moderadamente mayor de desarrollar diabetes (24,62,63).

Anacetrapib

Inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (iCETP), que interviene en el intercambio de ésteres de colesterol entre las HDL y las lipoproteínas que contienen ApoB. En un metaanálisis de 10 RCT con 34781 pacientes con dislipidemia, logró demostrar el aumento del HDL-C en un 53.07 (IC 95 %: 46.79 a 59.36), y reducir el Lp(a) en un 13.35 (IC 95 %: 8.39–18.31) vs placebo (64). En 2017, luego del ensayo REVEAL, que en 4.1 años disminuyó el primer episodio coronario grave en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica en tratamiento intensivo con estatinas en un 9% (IC 95 %: 3–15 %) (65), los fabricantes decidieron no solicitar la aprobación regulatoria o su comercialización; no obstante, en 2022 se publicaron los resultados del seguimiento de 26129 supervivientes de este ensayo, que entraron en un periodo de seguimiento prolongado por 2.2 años más, logrando evidenciar como la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE). Del mismo modo, en el grupo de anacetrapib se produjo una reducción adicional del 20 % (IC 95 %: 10–29 %), de manera global, durante los 6,3 años de seguimiento la disminución fue del 12% (IC 95 %: 7–17 %) (66).

Aféresis de lipoproteínas

Estrategia que elimina apoB de las lipoproteínas de la sangre junto a otros marcadores inflamatorios, en una sesión logra

reducir entre un 60–75% de Lp(a), el cLDL puede volver a subir luego de la sesión, pero no a niveles iniciales, y en uso crónico disminuye un 25–40 % el valor basal (67). En general, cuando la dieta y los fármacos hipolipemiantes son ineficaces, las guías recomiendan su uso en pacientes con hipercolesterolemia familiar que no responden a otras terapias, y pacientes con ASCVD los cuales sus niveles de colesterol no llegan a metas a pesar de estar con dosis farmacológicas máximas, en un rango de 6 meses (23, 68–70). Es de resaltar las indicaciones en diferentes países:

- Alemania: pacientes con ASCVD, Lp(a) > 60 mg/dL y niveles normales de cLDL (71).
- Australia: Lp(a) >200 nmol/L, eventos recurrentes de ASCVD y dosis máxima tolerada de una estatina, ezetimiba y un PCSK9i (23).
- Estados Unidos: Lp(a) >60 mg/dL, cLDL >100 mg/dL y enfermedad arterial coronaria o arteriopatía periférica documentada (67).

En 89 centros de aféresis alemanes, 1057 pacientes fueron seguidos prospectivamente, donde se documentó una reducción en la tasa de incidencia de MACE en un 78 % en los 2 primeros años, a 7 años esta tasa continuó baja (72).

ARN pequeño de interferencia (ARNpi, o siRNA en inglés)

Clínicamente se han investigado el inclisiran, olpasiran y SLN360, el inclisiran que actúa en el ARN mensajero (ARNm) de los hepatocitos inhibiendo la traducción de la PCSK9, generando que se degrade menos el receptor LDLR y mejorando su reciclaje (73). Tiene aprobación por la FDA para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota o la ASCVD clínica, basado en los ECAs fase III ORION-9, -10 y -11, que involucraron 3457 pacientes en tratamiento con estatinas con dosis máximas, con una reducción del cLDL y de Lp(a) del 40–51 % y de 13.5–21.9 % respectivamente, que comparada con el placebo fue entre 1–8 % y de 0.0–3.7 %. Este tratamiento tiene la ventaja que es una inyección subcutánea de 284 mg, seguida de una segunda dosis a los 3 meses, y en adelante una aplicación

cada 6 meses, aunque su efecto en morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido demostrado (74–76).

El olpasiran actúa específicamente en el ARNm del gen LPA, reduciendo la síntesis de Lp(a) a nivel hepático (71), el cual en el ECA OCEAN(a)-DOSE fase II, involucro 281 pacientes con ASCVD establecida y una concentración de Lp(a) >150 nmol/litro. Administrado por vía subcutánea por 36 semanas, la disminución porcentual media ajustada fue de 70.5 %, 97.4 % y 101.1 % con la dosis de 10, 75 y 225 mg cada 12 semanas respectivamente, y de 100.5 % con la dosis de 225 mg administrada cada 24 semanas, con placebo aumentó 3.6 % los niveles de Lp(a) (77). En el momento se encuentran reclutando 6000 pacientes con ASCVD y Lp(a) elevada para evaluar en fase 3 desenlaces de MACE durante 4 años con inyecciones cada 12 semanas (NCT05581303) (78).

El SLN360 degrada el ARNm que codifica para la apo(a), fue utilizado en 32 pacientes con concentraciones plasmáticas de Lp(a) ≥150 nmol/L y sin ECV conocida, logrando cambios porcentuales medios máximos dosis dependientes de los valores de Lp(a), con 30 mg de 46 %, y con 600 mg de 98 % en 150 días (79). Actualmente, se encuentra en fase de reclutamiento de 160 pacientes con ASCVD y Lp(a) ≥ 125 nmol/L para la fase 2 del estudio (NCT05537571) (80).

Prevención primaria

Se reportó que en adultos mayores ≥70 años con genotipos elevados de Lp(a), la aspirina puede beneficiar en prevención primaria para eventos cardiovasculares. En el ECA ASPREE se administraron 100 mg de aspirina una vez al día en ancianos sanos sin antecedentes de ASCVD en una media de 4.7 años. El grupo portador del alelo rs3798220-C y en el quintil más alto de la distribución de la puntuación de riesgo genómico de la Lp(a), se redujeron los MACE en un 11.4 y 3.3 eventos por 1.000 personas-año respectivamente, sin aumentar el riesgo de hemorragia significativamente (3.3 y 1.6) (81). Es importante tener en cuenta que varios metaanálisis han demostrado que la aspirina genera un menor riesgo de eventos cardiovasculares, pero sin demostrar un beneficio clínico por incrementar el riesgo de sangrado (82–87).

Terapia de oligonucleótidos antisentido (ASO): Pelacarsen

Las terapias basadas en ASO se han desarrollado en los últimos años para tratar gran variedad de enfermedades específicas. Su base fundamental es bloquear la expresión de un gen diana uniéndose a secuencias de ARNm afines mediante hibridación específica de secuencia (88). En la actualidad, se están desarrollando terapias dirigidas al ARN de la apo(a) para inhibir de forma específica y potente la síntesis de Lp(a) (89).

Anteriormente ya se había tratado de usar un ASO para la reducción de la Lp(a), donde se realizaron ensayos con el mipomersen, silenciando selectivamente el ARNm responsable de la codificación de la apoB100, reduciendo así las concentraciones de esta (90). Los estudios evidenciaban que el mipomersen, en diversos entornos, provocaba una reducción de aproximadamente el 25 % de la Lp(a); el problema es que, al estar dirigido a la apoB también reducía los niveles de cLDL y no afectaba significativamente los niveles de Lp(a), por lo que se concluyó que dirigirse a la apoB no era un mecanismo ideal para reducir la Lp(a), ya que no afecta el principal componente de esta que es la apo(a) (90–92). Sin embargo, al funcionar contra cLDL, este medicamento fue aprobado por la FDA como complemento de la dieta y la medicación hipolipemiente en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, de igual manera, se sigue estudiando una posible utilidad en otras ECV (93).

El pelacarsen es un ASO monocatenario que se dirige al hepatocito, este contiene una fracción del complejo triantenario N-acetilgalactosamina (GalNAc 3) que aumenta la captación hepática selectiva del antisentido a través del receptor 1 de la asialoglicoproteína (94). Cuando el pelacarsen es internalizado en la célula y liberado en el núcleo, interactúa con el ARNm diana de la apo(a) a través de un emparejamiento de bases único, formando el complejo ARNm-antisentido que va a ser reconocido por la ribonucleasa H. A su vez, va a cortar selectivamente la molécula de ARNm para su degradación, luego el ASO se libera y puede reciclarse o eliminarse de forma catalítica; de esta manera se bloquea la producción de apo(a) y disminuye la Lp(a) (95).

Pelacarsen se ha venido desarrollando desde hace algunos años. El primer estudio fase 1, ECA, doble ciego y controlado con placebo fue publicado en el 2015, en adultos sanos con una concentración de Lp(a) de 25 nmol/L fueron asignados a recibir ISIS-APO(a)Rx (denominado inicialmente) o placebo. Se produjo una disminución en la concentración plasmática de Lp(a) de 39,6% en el grupo de 100 mg, del 59,0% en el grupo de 200 mg y del 77,8 % en el grupo de 300 mg (96). Durante la fase 2 del estudio pasó a llamarse IONIS-APO(a)Rx. Se realizó en pacientes con concentraciones elevadas de Lp(a), de 125–437 nmol/L, que fueron asignados aleatoriamente a dosis subcutáneas crecientes (100 mg, 200 mg y 300 mg) o a placebo, en el día 85 de 99 los participantes que recibieron el medicamento presentaron reducciones medias de Lp(a) del 66,8–71,6 % (96). Luego, se utilizó el nombre genérico pelacarsen, y se inició un nuevo estudio de fase 1 en 58 participantes sanos con diferentes dosis, donde se observaron reducciones significativas dependientes de la dosis en las concentraciones de Lp(a) del 26,2–92 %. Este ensayo demostró que los ASO modificados con GalNAc podían dirigirse al hepatocito de forma segura y tolerable y que su potencia podía incrementarse sustancialmente (90).

Posteriormente se desarrolló un ensayo fase 2 con pelacarsen (anteriormente llamado IONIS-APO(a)LRx), con regímenes de dosificación semanales a mensuales en 286 pacientes con ECV establecida y niveles de Lp(a) de cribado de 60 mg/dL (150 nmol/L). Las reducciones fueron significativas en todas las dosis estudiadas, con una reducción media del 80% en la dosis más alta (20 mg semanales), y con el régimen más alto de dosis acumulada (80mg mensuales) el 98 % de los pacientes alcanzaron un nivel de Lp(a) de 50 mg/dL, pelacarsen también redujo los fosfolípidos oxidados en un 30–90 % en la apoB y fosfolípidos oxidados en la apo(a), además de reducción del colesterol LDL en ~20 % (97). Los criterios de exclusión fueron: SCA, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio menor a 6 meses, revascularización, insuficiencia cardíaca de clase IV NYHA, falla renal crónica, entre otras; una de las limitaciones fue que sabiendo que la Lp(a) depende en gran medida de la herencia genética

y etnicidad, el 97 % de los pacientes fueron caucásicos, por lo que falta información que oriente sobre las reducciones en otras razas (97).

Actualmente, está en desarrollo el estudio Lp (a) HORIZON, el cual es un ensayo fase III que evaluará el impacto de la reducción de Lp(a) con pelacarsen en los MACE en pacientes con ECV establecida. Este estudio de resultados CV a largo plazo incluirá aproximadamente 8324 participantes de entre 18 y 80 años con ECV establecida y niveles elevados de Lp(a) (≥ 70 mg/dL), asignados al azar a pelacarsen 80 mg por vía subcutánea mensual versus placebo, se prevé que concluya a mediados de 2025 (98). Habrán 2 medidas de resultado coprimarias, con cualquiera de las cuales se considerará un ensayo positivo si se logra la significación estadística: 1) Tiempo hasta la primera

aparición de MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y revascularización coronaria urgente que requiere hospitalización) en pacientes con Lp(a) elevada ≥ 70 mg/dl; 2) tiempo transcurrido hasta la primera aparición de MACE en pacientes con niveles elevados de Lp(a) ≥ 90 mg/dl (99). Los resultados generados a partir de este estudio aportarán pruebas esenciales para determinar si las marcadas reducciones de Lp(a) logradas con pelacarsen pueden ayudar a disminuir el riesgo cardiovascular, y si también tiene efectos beneficiosos sobre los pacientes con ECV establecida cuyos niveles de cLDL están controlados o no de forma óptima (95,99). Finalmente, en la tabla 3 se describen las terapias actuales en el ámbito clínico enfocadas en Lp(a).

Tabla 3. Efecto de las distintas terapias en Lp(a)

Terapia	Mecanismo	Efecto Lp(a) (IC 95 %)	Efectos adversos	Comentario
Ezetimiba (53,54,100)	Inhibición NPC1L1	7.06% (2.18, 11.95) y -2.59% (-8.26, 3.08)	Síntomas gastrointestinales, mialgia o dolor muscular, disfunción hepática, cefalea y fatiga	Sin reducción clínicamente significativa en desenlaces cardiovasculares
PCSK9i (55,101)	Anticuerpo monoclonal	26.7 % (23.9- 29.5)	Reacción en el lugar de la inyección, infección de vías respiratorias superiores, diabetes mellitus, dolor de espalda	Disminución de eventos cardiovasculares
Ácido nicotínico (24,61,62)	Inhibición lipólisis	22.90 % (18.48, 27.32)	Eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos y diabetes	Sociedad Europea de aterosclerosis no recomienda su uso
Anacetrapib (64,66)	Inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol	13.35 (8.39, 18.31)	No parece presentar hepatotoxicidad y lesiones musculoesqueléticas como otros inhibidores de CETP	Fabricantes no buscaron aprobación reglamentaria o comercialización, reducción de MACE demostrada
Aféresis de lipoproteínas (67,72)	Aféresis	Una sesión: 60-75 % Uso crónico: 25-40 %	Hipotensión transitoria, problemas de punción, falla técnico y mareos	cLDL puede volver a subir luego de la sesión, pero no a niveles iniciales, reducción de MACE demostrada

Estatinas (50,51,52,102)	Inhibición HMG-CoA reductasa	0.1 % (-3.6, 4.0) -0.4 % (-7, 7)	Síntomas musculares, disfunción hepática, insuficiencia renal y afecciones oculares	Puede aumentar los niveles basales plasmáticos de Lp(a)
Inclisiran (74,75,76)	ARN pequeño de interferencia	13.5-21.9 %	Reacción en el lugar de la inyección, rigidez articular, infección urinaria, diarrea, bronquitis, dolor en las extremidades y dificultad para respirar	Efecto en morbilidad aún no demostrado
Olpasiran (78)	ARN pequeño de interferencia	Cambio porcentual medio dosis dependiente de 70.5 a 100.5 % (p<0.001)	Reacción en el lugar de la inyección: dolor, eritema, hipersensibilidad, prurito, erupción	Evaluación desenlaces MACE en estudio
SLN360 (80)	ARN pequeño de interferencia	Cambio porcentual medio máximo dosis dependiente de 46 (IQR 40-64) a 98 % (IQR 97-98)	Reacción en el lugar de la inyección y cefalea	Estudio fase 2 en reclutamiento
Pelacarsen (97)	Oligonucleótidos antisentido	35-80 % dosis dependiente (p 0.003 a <0.001)	Reacción en el lugar de la inyección, mialgia y artralgia	Evaluación desenlaces MACE en estudio
Prevención primaria				
Aspirina (81)	Antiinflamatorios no esteroideos	-	Aumento de riesgo de sangrado sobrepasa beneficios	Reducción MACE (eventos por 1.000 personas-año): - Grupo portador alelo rs3798220-C: 11.4 - Quintil más alto del riesgo genómico Lp(a) 3.3
MACE: Eventos cardiovasculares mayores				
Fuente: elaboración propia.				

Conclusiones

El descubrimiento y entendimiento fisiológico de la lipoproteína (a), asociado a la demostración de su papel en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica trae consigo un sinnúmero de nuevas respuestas a viejos cuestionamientos acerca de la patología con mayor mortalidad a nivel global, por lo que, en un futuro cercano, se debe considerar incluir su medición junto al perfil lipídico clásico. Su base genética, estructura bioquímica y homología con el plasminógeno, han permitido identificar individuos con un mayor riesgo cardiovascular, han sido clave en el desarrollo farmacológico de múltiples moléculas, entre esas los oligonucleótidos antisentido propuestos como una opción terapéutica prometedora para la modificación de sus niveles, sin embargo estos fármacos son costosos y poco accesibles para la población con riesgo de ECV por lo que su uso está limitado y depende de varios factores, entre los cuales destaca: la evaluación integral de cada paciente y su posible beneficio por parte del médico especialista. Finalmente, es necesario esperar los desenlaces de la fase III de los ensayos clínicos aleatorizados para confirmar los resultados preliminares prometedores expuestos.

Contribuciones de los autores

Jeiver Aldubar Contreras-Romero: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (correcciones del arbitraje y de edición); Kevin Guillermo Castro-Gomez: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (correcciones del arbitraje y de edición); María Paula Morales-Ortigoza: conceptualización, investigación, visualización, escritura (borrador original), escritura (correcciones del arbitraje y de edición); Harold Felipe Saavedra-López: conceptualización, supervisión, escritura (correcciones del arbitraje y de edición).

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero ni la elaboración o publicación del presente artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés asociados al desarrollo de la investigación.

Implicaciones éticas

Los autores no tienen implicaciones por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

Referencias

- [1] WHO. Cardiovascular diseases. Who. int. 2023. [Citado el 5 de abril de 2023]. <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>
- [2] Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 aug. 16;5(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- [3] Augusto G, Victor A, Curt D, Francesco C, Hans S, Erling F, *et. al.* Non-coronary atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2014 may. 1; 35(17):1112–1119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu071>
- [4] Katharina L, Clemens von S, Amy LM, Nicolai W, Uwe N, Benjamin L, *et. al.* Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: pathways and mechanisms beyond traditional risk factors, *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020 mar. 1; 27(4):394–406. <https://doi.org/10.1177/2047487319869400>
- [5] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021 apr.;592(7855):524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>

- [6] Kostner GM. Lp(a) Biochemistry, Composition, and Structure. In: Kostner K, Kostner GM, Toth PP, (eds). Lipoprotein(a). Humana, Cham: Contemporary Cardiology; 2023. p. 39–54. https://doi.org/10.1007/978-3-031-24575-6_2
- [7] Kaiser Y, Daghm M, Tzolos E, Meah MN, Doris MK, Moss AJ, *et. al.* Association of Lipoprotein(a) With Atherosclerotic Plaque Progression. *J Am Coll Cardiol.* 2022 jan. 25;79(3):223–233. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.044>
- [8] Reyes–Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, *et. al.* Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022 jan.;42(1): e48–e60. <https://doi.org/10.1161/atv.0000000000000147>
- [9] Saeed A, Kinoush S, Virani SS. Lipoprotein (a): Recent Updates on a Unique Lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep.* 2021 jun. 19;23(8):41. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00940-5>
- [10] Duarte F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022 jul. 1;7(7):760–769. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0987>
- [11] Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, Pare G, Bahl VK. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2019 mar.–apr.;71(2):99–112. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.03.004>
- [12] Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, Navar AM, Vemulapalli S, Blazing MA, *et. al.* Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol.* 2020 jul. 1;126:94–102. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.043>
- [13] Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clin Chem.* 2021 jan.;67(1):154–166. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa247>
- [14] Kronenberg F. Lipoprotein(a). In: von Eckardstein A, Binder CJ (eds). Prevention and Treatment of Atherosclerosis. Springer, Cham: Handbook of Experimental Pharmacology; 2021. vol 270. p. 201–232. https://doi.org/10.1007/164_2021_504
- [15] Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, *et. al.* Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2022 sep.;16(5):e77–e95. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.08.007>
- [16] Mehta A, Vasquez N, Ayers CR, Patel J, Hooda A, Khera A, *et. al.* Independent Association of Lipoprotein(a) and Coronary Artery Calcification With Atherosclerotic Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2022 mar. 1;79(8):757–768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.058>
- [17] Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017 feb. 14;69(6):692–711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
- [18] Markus MRP, Ittermann T, Schipf S, Bah M, Nauck M, Völzke H, *et. al.* Association of sex-specific differences in lipoprotein(a) concentrations with cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 aug. 18;20:168. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01363-x>
- [19] Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis.* 2022 Aug.;355:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>

- [20] Forbang NI, Criqui MH, Allison MA, Ix JH, Steffen BT, Cushman M, *et al.* Sex and ethnic differences in the associations between lipoprotein(a) and peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2016 feb.;63(2):453–458. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.08.114>
- [21] Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* 2016 apr.;57(4):526–37. <https://doi.org/10.1194/jlr.R061648>
- [22] Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, *et al.* HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis.* 2019 dec.;291:62–70. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011>
- [23] Ward NC, Watts GF, Bishop W, Colquhoun D, Hamilton-Craig C, Hare DL, *et al.* Australian Atherosclerosis Society Position Statement on Lipoprotein(a): Clinical and Implementation Recommendations. *Heart Lung Circ.* 2023 mar.;32(3):287–296. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2022.11.015>
- [24] Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, *et al.* Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022 oct. 14;43(39):3925–3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
- [25] Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, *et al.* 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021 aug.;37(8):1129–1150. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
- [26] Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, *et al.* Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endo & Met.* 2020 dec. 19;105(12):3613–3682. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa674>
- [27] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart J.* 2020 jan. 1;41(1):111–118. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [28] Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 jun. 25;73(24):e285–e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
- [29] Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2019 jan. 17;124(2):315–327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>
- [30] Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 feb. 19;118(4):620–636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
- [31] Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, *et al.* Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules.* 2018 aug. 23;8(3):80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>
- [32] Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, Farhad S, Najafi M. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biological Chemistry.* 2019;400(6):711–732. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0397>

- [33] Ruparelia N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: what is on the horizon? *Heart*. 2020 jan.;106(1):80–85. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314230>
- [34] Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. *Curr Opin Lipidol*. 2016 jun.;27(3):209–215. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000302>
- [35] Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2015 jul.;46(5):408–426. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.010>
- [36] Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 feb 19;118(4):692–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>
- [37] Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, *et al.* Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017 apr.;259:75–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.003>
- [38] Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, *et al.* C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol*. 2018 mar. 2;9:430. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00430>
- [39] Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 may. 9;29(11):739–742. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.04.007>
- [40] Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, *et al.* Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*. 2018 jul. 1;3(7):619–627. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1470>
- [41] Leibundgut G, Scipione C, Yin H, Schneider M, Boffa MB, Green S, *et al.* Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2013 oct.;54(10):2815–2830. <https://doi.org/10.1194/jlr.M040733>
- [42] Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S, *et al.* Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules*. 2023 jan. 18;28(3):969. <https://doi.org/10.3390/molecules28030969>
- [43] Anglés-Cano E, Rojas G. Apolipoprotein(a): Structure-Function Relationship at the Lysine-Binding Site and Plasminogen Activator Cleavage Site. 2002;383(1):93–99. <https://doi.org/10.1515/BC.2002.009>
- [44] Boffa MB. Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis. *Atherosclerosis*. 2022 may.;349:72–81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.009>
- [45] Tabas I, Li Y, Brocia RW, Xu SW, Swenson TL, Williams KJ. Lipoprotein lipase and sphingomyelinase synergistically enhance the association of atherogenic lipoproteins with smooth muscle cells and extracellular matrix. A possible mechanism for low density lipoprotein and lipoprotein(a) retention and macrophage foam cell formation. *J Biol Chem*. 1993 sep. 25;268(27):20419–20432. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(20\)80745-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(20)80745-5)
- [46] McLean, J, Tomlinson J, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM. *et al.* cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*. 1987;330:132–137. <https://doi.org/10.1038/330132a0>
- [47] Ugovšek S, Šebeštjen M. Lipoprotein(a)-The Crossroads of Atherosclerosis, Atherothrombosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2021 dec. 24;12(1):26. <https://doi.org/10.3390/biom12010026>
- [48] Labudovic D, Kostovska I, Tosheska K, Cekovska S, Brezovska J, Topuzovska S. Lipoprotein(a) – Link between Atherogenesis and Thrombosis. Prague

- Med Rep. 2019;120(2-3):39-51. <https://doi.org/10.14712/23362936.2019.9>
- [49] Wiesner P, Tafelmeier M, Chittka D, Choi SH, Zhang L, Byun YS, *et al.* MCP-1 binds to oxidized LDL and is carried by lipoprotein(a) in human plasma. *J Lipid Res.* 2013 jul.;54(7):1877-1883. <https://doi.org/10.1194/jlr.M036343>
- [50] Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, *et al.* Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 mar. 5;29(5):779-792. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab171>
- [51] Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, *et al.* Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *The Lancet.* 2018 oct. 13;392(10155):1311-1320. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31652-0)
- [52] Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* 2020 jun. 21;41(24):2275-2284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310>
- [53] Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Munter P, Banach M. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs.* 2018;78:453-462. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0870-1>
- [54] Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Pirro M, Banach M, Watts GF, Sitori C, *et al.* Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2018 dec.;8:17887. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36204-7>
- [55] Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, Zafeiropoulos S, Antza C, Karvounis H, *et al.* Lipoprotein(a) Reduction With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021 mar.;77(3):397-407. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000963>
- [56] Ge X, Zhu T, Zeng H, Yu X, Li J, Xie S, *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab on Familial Hypercholesterolemia. *Biomed Res Int.* 2021 oct. 31;2021:8032978. <https://doi.org/10.1155/2021/8032978>
- [57] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, *et al.* Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019;139(12):1483-1492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>
- [58] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 may. 4;376:1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- [59] Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, *et al.* Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020 jan. 21;75(2):133-144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057>
- [60] Julius U, Fischer S. Nicotinic acid as a lipid-modifying drug--a review. *Atheroscler Suppl.* 2013 jan.;14(1):7-13. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.036>
- [61] Sahebkar A, Reiner Ž, Simental-Mendía LE, Ferretti G, Cicero AF. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein(a) levels: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Metabolism.* 2016 nov.;65(11):1664-1678. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.08.007>

- [62] Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 oct. 14;37(39):2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- [63] Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, McCoy C, Zhao XQ, Preiss D. Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2016 jan. 14;102:198–203. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308055>
- [64] Zhou J, Zhang Q, Wang Y, Gao P, Chen D. The effect and safety of anacetrapib in the treatment of dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2018;130(1):129–136. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1401421>
- [65] HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 sep. 28;377:1217–1227. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706444>
- [66] HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group. Long-term safety and efficacy of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *Eur Heart J.* 2022 apr. 7;43(14):1416–1424. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab863>
- [67] Nugent AK, Gray JV, Gorby LK, Moriarty PM. Lipoprotein apheresis: First FDA indicated treatment for elevated lipoprotein(a). *J Clin Cardiol.* 2020;1(1):16–21. <https://doi.org/10.33696/cardiology.1.002>
- [68] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, *et al.* National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – executive summary. *J Clin Lipidol.* 2014 sep.;8(5):473–488. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.07.007>
- [69] Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E, *et al.* Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012 jun.;7(Suppl 1):15–9. <https://doi.org/10.1007/s11789-012-0046-6>
- [70] Lloyd-Jones D, Morris P, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, *et al.* 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022 oct. 4;80(14):1366–1418. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.006>
- [71] Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Stroes ESG. Lp(a): a New Pathway to Target? *Curr Atheroscler Rep.* 2022 nov.;24:831–838. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01060-4>
- [72] Schettler VJJ, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, Schlieper G, *et al.* The German Lipoprotein Apheresis Registry–Summary of the ninth annual report. *Ther Apher Dial.* 2022 dec.5;26 (Suppl 1):81–88. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13780>
- [73] Borrelli MJ, Youssef A, Boffa MB, Koschinsky ML. New Frontiers in Lp(a)-Targeted Therapies. *Trends Pharmacol Sci.* 2019 mar.;40(3):212–225. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.01.004>
- [74] Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, *et al.* Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020 apr. 16;382:1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
- [75] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, *et al.* Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020 apr. 16;382:1520–1530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>
- [76] U.S. Food & Drug Administration. FDA approves add-on therapy to lower cholesterol among certain high-risk adults. U.S. Food and Drug Administration. FDA [Citado el 6 de abril de 2023]. Disponible <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>
- [77] O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, *et. al.* Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022 nov. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>
- [78] Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN(a)) – Outcomes Trial. *ClinicalTrials.gov* [Citado el de 6 abril de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05581303>
- [79] Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, *et. al.* Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA.* 2022 apr. 3;327(17):1679–1687. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>
- [80] Evaluate SLN360 in Participants With Elevated Lipoprotein(a) at High Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events. *ClinicalTrials.gov.* [Citado el de 6 abril de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05537571>
- [81] Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, Bhatia HS, *et. al.* Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes. *J Am Coll Cardiol.* 2022 oct 4;80(14):1287–1298. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.027>
- [82] Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019 jan.;321(3):277–287. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578>
- [83] Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, *et. al.* Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2019 jun. 18;73(23):2915–2929. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.501>
- [84] Nudy M, Cooper J, Ghahramani M, Ruzieh M, Mandrolia J, Foy AJ. Aspirin for Primary Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention as Baseline Risk Increases: A Meta-Regression Analysis. *Am J Med.* 2020 sep.;133(9):1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.04.028>
- [85] Masson G, Lobo M, Masson W, Molinero G. Aspirina en la prevención primaria. Metaanálisis estratificado por riesgo vascular basal. *Arch Cardiol Mex.* 2020;90(3):293–299. <https://doi.org/10.24875/ACM.20000267>
- [86] Wang M, Yu H, Li Z, Gong D, Liu X. Benefits and Risks Associated with Low-Dose Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials and Trial Sequential Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22:657–675 <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00537-6>
- [87] Christiansen M, Grove EL, Hvas AM. Primary Prevention of Cardiovascular Events with Aspirin: Toward More Harm than Benefit—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(5):478–489. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687905>
- [88] Gheibi-Hayat SM, Jamialahmadi K. Antisense Oligonucleotide (AS-ODN) Technology: Principle, Mechanism and Challenges. *Biotechnol Appl Biochem.* 2021 oct.;68(5):1086–1094. <https://doi.org/10.1002/bab.2028>
- [89] Ibrahim S, Stroes ESG. Therapy of Elevated Lipoprotein(a). In: Kostner K, Kostner GM, Toth PP, (eds). *Lipoprotein(a).* Humana, Cham: Contemporary Cardiology. Humana, Cham. 2023. p.347–357. https://doi.org/10.1007/978-3-031-24575-6_21
- [90] Tsimikas S. Antisense Oligonucleotide Therapy to Treat Elevated Lipoprotein(a). In: Kostner K, Kostner GM, Toth PP, (eds). *Lipoprotein(a).* Humana, Cham:

- Contemporary Cardiology. 2023. p.359–375. https://doi.org/10.1007/978-3-031-24575-6_22
- [91] Blom DJ, Marais AD, Moodley R, van der Merwe N, van Tonder A, Raal FJ. RNA-based therapy in the management of lipid disorders: a review. *Lipids Health Dis.* 2022 apr. 23;21(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01649-3>
- [92] Melita H, Manolis AA, Manolis TA, Manolis AS. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: A Missing Link for Premature Atherosclerotic Heart Disease and/or Residual Risk. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022 jan.;79(1):e18–e35. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001160>
- [93] Panta R, Dahal K, Kunwar S. Efficacy and safety of mipomersen in treatment of dyslipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol.* 2015 mar.;9(2):217–225. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.12.006>
- [94] Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, Baker BF, *et al.* Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet.* 2015 oct. 10;386(10002):1472–1483. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61252-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61252-1)
- [95] Hardy J, Niman S, Goldfaden RF, Ashchi M, Bisharat M, Huston J, *et al.* A Review of the Clinical Pharmacology of Pelacarsen: A Lipoprotein(a)-Lowering Agent. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022 jan.;22:47–54. <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00499-1>
- [96] Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, *et al.* Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *The Lancet.* 2016 nov. 5;388(10057):2239–2253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31009-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31009-1)
- [97] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, *et al.* Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020 jan. 16;382:244–255. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>
- [98] Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol.* 2021 mar. 30;77(12):1576–1589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.051>
- [99] Assessing the impact of lipoprotein (a) lowering with TQJ230 on major cardiovascular events in patients with CVD. *ClinicalTrials.gov*. [Citado el de 6 abril de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552>
- [100] Hao Q, Aertgeerts B, Guyatt G, Bekkering GE, Vandvik PO, Khan SU, *et al.* PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events: a clinical practice guideline with risk-stratified recommendations. *BMJ.* 2022 may. 4;377:e069066. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069066>
- [101] Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharmacol.* 2020 jul. 5;878:173114. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173114>
- [102] Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, *et al.* Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ.* 2021 jul. 15;374:n1537. <https://doi.org/10.11>